

抗悪性腫瘍剤

劇薬
 処方箋医薬品^{注1)}

ザノサー® 点滴静注用 1g

ZANOSAR® IV Infusion 1g

(注射用ストレプトゾシン)

承認番号	22600AMX01315000
薬価収載	2014年11月
販売開始	2015年2月
国際誕生	1982年5月

貯法：遮光、2～8℃保存
 使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること
 注意：【取扱い上の注意】の項参照

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

【警告】

本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【組成・性状】

販売名	ザノサー点滴静注用1g
成分・含量	1バイアル中ストレプトゾシン1.0g
添加物	無水クエン酸220mg、pH調整剤
色調・剤形	微黄白色～微黄色の塊又は粉末
pH	3.5～4.5（本剤1バイアルを水9.5mLに溶解時）
浸透圧比 ^{注1)}	約1（本剤1バイアルを生理食塩液500mLに溶解時）

注1：生理食塩液に対する比

【効能・効果】

腫・消化管神経内分泌腫瘍

《効能・効果に関連する使用上の注意》

【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】

下記用法・用量のいずれかを選択する。

1. 5日間連日投与法：

通常、成人にはストレプトゾシンとして1回500mg/m²（体表面積）を1日1回5日間連日点滴静脈内投与し、37日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。
2. 1週間間隔投与法：

通常、成人にはストレプトゾシンとして1回1,000mg/m²（体表面積）を1週間ごとに1日1回点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1回の投与量は1,500mg/m²（体表面積）を超えないこと。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 本剤投与の際は、腎毒性を軽減するために輸液を行い、尿量確保に注意すること。
2. 本剤は、いずれの投与量においても1回量を30分～2時間かけて点滴静脈内投与すること。
3. 本剤の投与にあたっては、以下の基準を参考に必要に応じて、休薬、減量、中止又は増量すること。

＜休薬基準＞

5日間連日投与法において、以下に示した程度の副作用が認められた場合は、休薬すること。

副作用	程度
好中球数減少	500/mm ³ 未満の場合、1,500/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。
発熱性好中球減少症	Grade 3 ^{注2)} の場合、回復するまで休薬する。
血小板数減少	5万/mm ³ 未満の場合、10万/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。
非血液毒性（肝転移を有する患者では、γ-GTPを除く）	Grade 3 ^{注2)} の場合、Grade 2 ^{注2)} 以下に回復するまで休薬する。
血清クレアチニン上昇	施設基準値の1.5倍を超える場合、1.5倍以下に回復するまで休薬する。

1週間間隔投与法において、以下に示した程度の副作用が認められた場合は、休薬すること。

副作用	程度
好中球数減少	1,500/mm ³ 未満の場合、1,500/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。
発熱性好中球減少症	Grade 3 ^{注2)} の場合、回復するまで休薬する。
血小板数減少	10万/mm ³ 未満の場合、10万/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。
非血液毒性（肝転移を有する患者では、γ-GTPを除く）	Grade 3 ^{注2)} の場合、Grade 2 ^{注2)} 以下かつ毒性が許容可能となるまで休薬する。
血清クレアチニン上昇	施設基準値の1.5倍を超える場合、1.5倍以下に回復するまで休薬する。
総ビリルビン上昇	施設基準値の1.5倍を超える場合、1.5倍以下に回復するまで休薬する。
AST及びALT上昇	施設基準値の2.5倍を超える場合、2.5倍以下に回復するまで休薬する。肝転移を有する患者では施設基準値の5倍を超える場合、5倍以下に回復するまで休薬する。
血清尿素窒素上昇	30mg/dLを超える場合、30mg/dL以下に回復するまで休薬する。
悪心・嘔吐	Grade 3 ^{注2)} の場合、Grade 2 ^{注2)} 以下に回復するまで休薬する。

＜減量基準＞

1週間間隔投与法において、以下に示した程度の副作用が認められた場合は、休薬後の投与再開時に、投与量を1段階（250mg/m²）ずつ減量すること。ただし、750mg/m²未満での投与及び減量後の増量は行わないこと。

副作用	程度
好中球数減少	500/mm ³ 未満
発熱性好中球減少症	Grade 3 ^{注2)}
血小板数減少	5万/mm ³ 未満
非血液毒性（肝転移を有する患者では、γ-GTPを除く）	Grade 3 ^{注2)}
血清クレアチニン上昇	施設基準値の1.5倍を超える場合

<中止基準>

5日間連日投与方法において、以下に示した程度の副作用が認められた場合、又は連続で4週間以上の休薬を要する副作用が認められた場合は、本剤の投与を中止すること。

副作用	程度
発熱性好中球減少症	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) Grade 4 ^{注2} が発現した場合 2) Grade 3 ^{注2} の発現後に回復し、投与再開後、再度Grade 3 ^{注2} 以上が発現した場合
血小板数減少	5万/mm ³ 未満となった後に回復し、投与再開後、再度5万/mm ³ 未満となった場合
非血液毒性（肝転移を有する患者では、 γ -GTPを除く）	Grade 4 ^{注2}
腎障害	重篤な腎障害が発現した場合
糖尿病	コントロールできない糖尿病が発現した場合

1週間間隔投与方法において、以下に示した程度の副作用が認められた場合、又は連続で4週間以上の休薬を要する副作用が認められた場合は、本剤の投与を中止すること。

副作用	程度
好中球数減少	500/mm ³ 未満となった後に回復し、減量投与にも係わらず、再度500/mm ³ 未満となった場合
発熱性好中球減少症	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) Grade 4 ^{注2} が発現した場合 2) Grade 3 ^{注2} の発現後に回復し、減量投与にも係わらず、再度Grade 3 ^{注2} 以上が発現した場合
血小板数減少	5万/mm ³ 未満となった後に回復し、減量投与にも係わらず、再度5万/mm ³ 未満となった場合
非血液毒性（肝転移を有する患者では、 γ -GTPを除く）	Grade 4 ^{注2}
腎障害	重篤な腎障害が発現した場合
糖尿病	コントロールできない糖尿病が発現した場合

<増量基準>

1週間間隔投与方法において、1回1,000mg/m²で投与を開始し、12日目までの忍容性が良好な場合には、1回1,250mg/m²に増量することができる。さらに18日目までの忍容性が認められる場合には、最大1回1,500mg/m²まで増量することができる。

注2：GradeはCTCAE ver.4.0に準じる。

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - 腎障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
 - 糖尿病の患者〔糖尿病が悪化するおそれがある。〕
 - 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 重要な基本的注意
 - 重篤な腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素等の腎機能検査及び尿蛋白等の尿検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
 - 重篤な骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
 - 錯乱及び嗜眠が発現したとの報告があるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

- 耐糖能異常があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血糖値の測定を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。また、本剤の投与を開始する前に血糖値を適切にコントロールしておくこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
- γ -GTP、AST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇を伴う肝障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アミノグリコシド系抗生物質等	腎毒性を増悪させるおそれがある。	機序不明 本剤とこれらの薬剤ともに腎毒性を有する。
他の抗悪性腫瘍剤放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	抗悪性腫瘍剤及び放射線照射の一般的な副作用として骨髄抑制作用を有する。
ドキシソルピシン	ドキシソルピシンの半減期を延長し、重篤な骨髄抑制に至るおそれがある。ドキシソルピシンの投与量の減量を考慮すること。	本剤の投与に起因する肝障害によりドキシソルピシンの胆汁中排泄が低下する可能性がある。
ステロイド剤（外用剤を除く）	高血糖が発現するおそれがある。	機序不明
フェントイン	併用投与により、本剤の細胞毒性が低下するとの報告がある。	機序不明

4. 副作用

切除不能又は遠隔転移を有する肺・消化管神経内分泌腫瘍患者を対象とした国内第I/II相試験（22例）において、副作用（臨床検査値異常を含む）は22例（100%）に認められた。主な副作用は、血管障害（血管痛）13例（59.1%）、悪心10例（45.5%）、便秘10例（45.5%）、 γ -GTP増加7例（31.8%）、倦怠感5例（22.7%）、味覚異常5例（22.7%）、尿中ブドウ糖陽性5例（22.7%）等であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

- 腎障害（頻度不明^{注3}）：腎不全、ファンコニー症候群、腎性尿崩症、高窒素血症、無尿、尿糖、ケトン尿、腎尿細管性アシドーシス、低リン酸血症、高クロール血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低尿酸血症等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- 骨髄抑制：白血球数減少（4.5%）、リンパ球数減少（13.6%）、好中球数減少（13.6%）、血小板数減少（頻度不明^{注3}）、貧血（ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、頻度不明^{注3}）等があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- 耐糖能異常：高血糖（13.6%）、血中インスリン増加（4.5%）、インスリンCペプチド増加（4.5%）、尿中ブドウ糖陽性（22.7%）があらわれることがある。また、海外では、急激なインスリン値の上昇による低血糖症があらわれた症例も報告されているので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には中止等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- 肝障害： γ -GTP、AST（GOT）、ALT（GPT）上昇を伴う肝障害（50.0%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には症状に応じて、適切な処置を行うこと。

頻度 分類	10%以上	4~10%未満	頻度不明 ^{注3}
感染症		鼻咽頭炎	敗血症
新生物		癌疼痛	
代謝・栄養	食欲減退		
精神・神経	不眠症、味覚異常	不安、めまい、頭痛、感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー	錯乱、嗜眠、うつ病
眼		眼精疲労、眼瞼炎	
心・血管	血管障害(血管痛)	不整脈、動悸、上室性期外収縮、高血圧、末梢血管障害	
呼吸器		呼吸困難	
消化器	悪心(45.5%)、嘔吐(18.2%)、便秘、下痢、口内炎	腹部不快感、腹痛、上腹部痛、口唇炎、口内乾燥、十二指腸潰瘍、痔核、心窩部不快感、口の感覚鈍麻	腸管穿孔
皮膚・皮下組織		皮膚炎、爪の障害、そう痒症、発疹	
筋骨格・結合組織		背部痛、側腹部痛、関節滲出液、筋骨格硬直	
腎・尿路		血尿、頻尿、蛋白尿、尿路痛	
全身・投与局所	倦怠感	疲労、注射部位紅斑、末梢性浮腫、発熱	壊死、浮腫、灼熱感、圧痛
臨床検査	血中クレアチニン増加	血中アルブミン減少、血中コレステロール増加、CK (CPK) 増加、血圧上昇、尿蛋白、白血球数増加、Al-P増加	好酸球数増加、血中ビリルビン増加、LDH増加、クレアチニンクリアランスの減少

注3：外国でのみ認められている副作用については頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔「慎重投与」の項参照〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。妊娠可能な婦人及びパートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔本剤を妊娠動物(ウサギ、ラット)に投与した場合、流産促進作用や催奇形性が、雌雄ラットに投与した場合、生殖機能への影響が報告されている。〕
- (2) 授乳中の婦人に投与する場合は、授乳を避けさせること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8. 過量投与

海外で最高7.5g/m²/週まで投与され、汎血球減少症、敗血症、無尿、高窒素血症、腎不全、心不全等が報告されている。本剤の過量投与に対する既知の解毒剤はないので、投与量を注意して計算するなど、考えられる対策を講じて過量投与を回避すること。

9. 適用上の注意

(1) 投与経路

本剤は点滴静脈内投与とし、皮下又は筋肉内に注射しないこと。

(2) 調製時

- 1) 本剤に日局生理食塩液9.5mLを加え、十分転倒混和させた後、澄明で均一な溶液となるまで数分間静置する。この溶液1mL中には100mgのストレプトゾシンを含有する。

2) 本剤には保存剤が添加されていないので、溶解後は速やかに使用すること。

(3) 投与時

点滴静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

** (4) 配合変化

本剤は下記薬剤との混合後、配合変化を起こすことが確認されているので、同じ静注ラインにより同時注入は避けること。

- 1) 注射用プレドニゾンコハク酸エステルナトリウム、フロセミド注射液と混注すると沈殿が起こることがある。
- 2) フルオロウラシル注射液と混注すると、本剤の活性低下をきたすことがある。

10. その他の注意

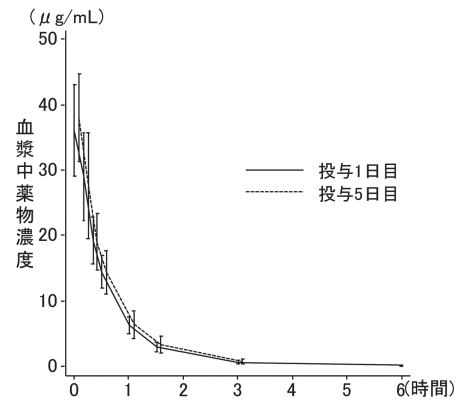
- (1) 本剤は細菌、植物、哺乳動物細胞に対して変異原性がある。
- (2) 動物実験(ラット、マウス、ハムスター)において、発癌性が報告されている。

【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾

(1) 5日間連日投与法

日本人の切除不能又は遠隔転移を有する膵・消化管神経内分分泌腫瘍患者15例に本剤500mg/m²を5日間連日点滴静脈内投与したとき、反復投与による薬物動態パラメータに影響はなかった。

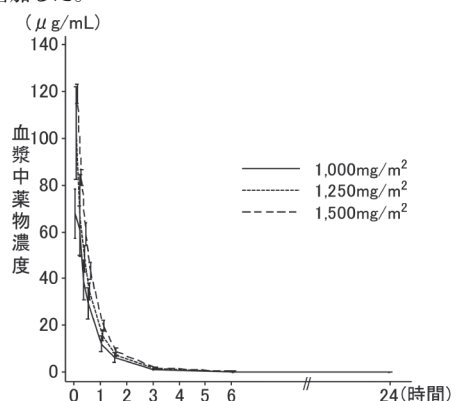


	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)
投与1日目	36.610±6.824	31.226±4.955	0.615±0.056
投与5日目	39.357±8.226	33.271±6.863	0.665±0.086

(n=15, 平均値±標準偏差)

(2) 1週間間隔投与法

日本人の切除不能又は遠隔転移を有する膵・消化管神経内分分泌腫瘍患者7例に本剤1,000、1,250又は1,500mg/m²を単回点滴静脈内投与したとき、C_{max}及びAUC_{0-∞}は投与量に比例して増加した。



投与量 (mg/m ²)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)
1,000 (n=7)	68.394± 9.498	63.383±10.174	0.637±0.046
1,250 (n=3)	102.250±19.968	81.512±11.800	0.604±0.033
1,500 (n=3)	119.030± 4.076	97.321± 5.393	0.546±0.055

(平均値±標準偏差)

2. 代謝 (外国人)²⁾

本剤の代謝過程については不明であるが、数種類の代謝物が検出されている。これらの代謝物の化学構造は解明されていない。

3. 排泄 (外国人)²⁾

本剤は主に腎臓から排泄される。静脈内投与量の約80%が投与後24時間までに、主に代謝物として尿中に排泄された。未変化体としての排泄は投与量の11%であった。本剤もしくは代謝物は、静脈内投与後24時間までに投与量の5%程度が呼気中に排泄された。糞中には投与量の1%未満が排泄された。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験¹⁾

WHO分類 (2010年) でNET G1及び/又はNET G2に分類される、切除不能又は遠隔転移を有する膵・消化管神経内分泌腫瘍患者を対象に、42日間を1サイクルとして、①本剤500mg/m²を5日間連日点滴静脈内投与後、37日間休薬を4サイクル繰り返し (5日間連日投与法) 又は②本剤1,000mg/m²を1週間間隔で点滴静脈内投与し、3サイクル目に1,250mg/m²、4サイクル目に1,500mg/m²に増量する (1週間間隔投与法) 2とおりの用法・用量による検討を行った。

主要評価項目である5日間連日投与法における奏効率は6.7% (1/15例、95%信頼区間: 0.2~31.9%) であり、95%信頼区間の下限値は閾値奏効率 (5%) を下回った。なお、奏効が認められた1例は膵神経内分泌腫瘍患者であり、消化管神経内分泌腫瘍患者では奏効が認められなかった。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用³⁻⁵⁾

*in vitro*試験において、ストレプトゾシンはラットインスリノーマ由来細胞に対して殺細胞作用を示した。

2. 作用機序^{6, 7)}

ストレプトゾシンはニトロソウレア系薬剤であり、DNAをアルキル化し鎖間架橋を形成し、DNA合成を阻害することにより殺細胞作用を示すと考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

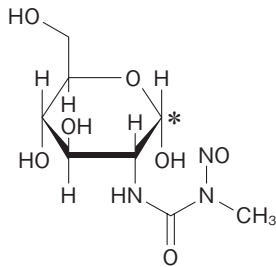
一般名：ストレプトゾシン (Streptozocin)

化学名：2-Deoxy-2-(3-methyl-3-nitrosoureido)-D-glucopyranose

分子式：C₈H₁₅N₃O₇

分子量：265.21

構造式：



及びC*位エピマー

性状：微黄白色～微黄色の結晶性の粉末である。

水に溶けやすく、エタノール (95) にやや溶けにくい。

融点：約115℃ (分解)

【取扱い上の注意】

1. 調製時には長袖の作業衣、防護マスク・メガネ、手袋を着用することが望ましい。
2. 調製した薬液が粘膜に付着した場合、直ちに流水で洗い流す。皮膚、被服等に付着した場合、直ちに石鹼及び流水で洗い流す。

【承認条件】

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

ザノサー点滴静注用1g：1バイアル

【主要文献】

- 1) 社内資料：国内第I/II相試験
- 2) Adolphe AB, et al. : Cancer Chemother Rep. 1975 ; 59(3) : 547-556
- 3) Bhuyan BK. : Cancer Res. 1970 ; 30(7) : 2017-2023
- 4) Bhuyan BK, et al. : Cancer Chemother Rep. 1972 ; 56(6) : 709-720
- 5) Fraedrich K, et al. : Clin Cancer Res. 2012 ; 18(17) : 4621-4632
- 6) Brenna O, et al. : Dig Dis Sci. 2003 ; 48(5) : 906-910
- 7) Bolzan AD and Bianchi MS. : Mutat Res. 2002 ; 512(2-3) : 121-134

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

ノーベルファーマ株式会社 カスタマーセンター
〒103-0024 東京都中央区日本橋小舟町12番地10
フリーダイヤル：0120-003-140

製造販売元

ノーベルファーマ株式会社
東京都中央区日本橋小舟町12番地10

® : 登録商標
ZAS1511-4